

여성과 갑상선 질환

CHA의과대학대학교 분당차병원 내분비내과

조 용 욱

Thyroid disease in women

Yong-Wook Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center,
CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

여성은 남성에 비해서 갑상선 질환이 8~10배 정도 많고, 일생을 통해서 8명 중 한 명의 여성이 갑상선 질환을 갖게 된다고 한다. 갑상선 질환은 여성관련 호르몬과 관련이 많기 때문에 여성에게서는 갑상선 질환이 생리, 임신과 출산, 불임, 폐경, estrogen/progesterone 농도, 심혈관계 질환 그리고 골다공증 등 여러 가지 문제와 연관되어 나타난다. 또한 나이가 들면서 갑상선 질환은 더 증가하지만 갑상선 질환에 의해 나타나는 체중증가, 손떨림, 피곤함, 우울증, 추위감, 기억력감퇴, 불면증, 생리불순 등의 증상이 정상적인 노화현상과 혼동되어 의사들에게 간과되기도 한다. 여기에서는 임상에서 흔히 보는 갑상선기능항진증과 저하증의 약물치료에 대해서 기술하도록 하겠다.

갑상선기능항진증의 약물치료

갑상선기능항진증은 여성의 약 2%, 남성의 0.2%가 이환되어 있는 비교적 흔한 질환이며, 30~40대의 젊은 여자에서 가장 흔하게 나타나고 미만성 갑상선비대와 안구병증을 특징으로 하는 Graves병은 갑상선기능항진증의 가장 흔한 원인 질환으로 약 85%를 차지한다.

갑상선기능항진증의 치료는 항갑상선제 치료, 방사성 요오드치료, 수술의 세 가지로 대별되며, 이들 모두가 효과적이기는 하지만 각각의 장단점이 있고 치료적용에 대해서는 치료자의 선호도 또는 나라의 문화적인 차이에 따라 약간씩

다르다. 항갑상선제 약물치료는 비교적 안전하지만 치료시간이 길고 재발률이 높으며, 방사성요오드 치료는 비교적 값이 싸고 간편하지만 많은 경우에서 영구적인 갑상선기능저하증이 생기며, 수술의 경우는 효과는 빠르지만 비용이 들고 재발 및 갑상선기능저하증의 부작용이 있다. 이들 세 가지 방법은 어느 하나라도 완벽한 치료는 아니기 때문에 환자에게 각 치료의 장단점, 위험성이나 부작용 등을 충분히 설명해 주고 치료방법의 선택에도 환자가 직접 참여할 수 있도록 하는 것이 좋겠다. 우리나라에서 방사성요오드 치료는 최근에 와서는 효과가 좋고 안전하며, 비용이 비교적 적게 들어 사용이 점차로 늘어가고 있지만, 방사성요오드 치료 후 갑상선기능저하증이 생겼을 경우에 일생동안 갑상선호르몬제를 복용해야 한다는 부담과 갑상선기능항진증의 대부분을 차지하는 Graves병이 일부에서는 자연적으로 관해가 이루어진다는 점 등의 이유로 방사성 요오드치료보다는 항갑상선제 치료를 선호하는 경향이 있다¹⁾.

약물치료의 실제

1. 항갑상선제(thioamide antithyroid drug)

1) 항갑상선제의 특징 및 적응증

항갑상선제는 젊은 연령의 환자(40세 이하), 임신부나 수유부, 갑상선종이 작을 때, 임상증상이 경할 때, 수술이나 방사성 요오드치료의 전처치로써, 갑상선중독발증의 치료에

Table 1. Medical treatment of thyrotoxicosis

Treatment	Mode of action
Antithyroid drugs (PTU, MMI, Carbimazole)	Inhibit thyroid hormone synthesis (PTU also inhibit extrathyroidal production of T ₃). Might exert immunosuppressive actions
β-adrenergic antagonist	Ameliorate action of thyroid hormone in tissues
Iodine-containing compounds (Lugol, SSKI, Iodate sodium)	Inhibit T ₄ and T ₃ release Inhibit extrathyroidal production of T ₃
Miscellaneous agents	
Lithium carbonate	Inhibit thyroid hormone synthesis and release Possibly inhibit T ₄ to T ₃ conversion
Glucocorticoid	Ameliorate actions of thyroid hormones in tissue; Exert immuno-suppressive action
Potassium perchlorate	Inhibit iodine transport

우선적으로 고려되며, 남성보다는 여성, 40세 이상, 항TPO항체의 역가가 높은 환자, 갑상선종이 작은 환자, 갑상선기능증가가 경한 환자, TSH 수용체항체의 역가가 낮은 환자 등은 항갑상선제 투여 후 면역학적 관해가 잘 이루어짐이 예측되는 환자들이다²⁾.

국내에서 사용되고 있는 항갑상선제는 현재 6-propyl-2-thiouracil (propylthiouracil; PTU, antiroid). 1-methyl-2-mercapto-imidazole (methimazole; MMI, tapazole) 또는 1-methyl-2-thio-3-carbethoxy-imidazole (carbimazole) 등이 사용되고 있다. carbimazole은 간에서 대사되어 MMI로 활성화되므로 MMI와 같은 약제로 볼 수 있다. 이들의 기본적인 작용기전은 갑상선 과산화효소를 억제하여 갑상선 세포내에서 요오드의 산화 및 유기화와 coupling을 방해함으로써 갑상선호르몬의 합성을 억제하고, 아마도 티로글로불린의 구조를 변화시키고 합성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 또한 이들을 투여한 후 TSH 수용체 항체의 농도가 감소하고 억제 T세포의 활성이 증가하며, HLA class II 분자의 발현이나 이들의 inducer인 γ-interferon의 분비가 억제되고, Graves병의 자연관해율이 10~15%인 것에 비하여 항갑상선제 투여 시에는 50% 정도인 것 등으로 보아 면역억제 효과도 일부 있는 것으로 생각하고 있다.

Table 2. Clinical pharmacology of antithyroid drugs

	PTU	MMI
Absorption	~100%	~100%
Half-life	1~2 hr	4~6 hr
Severe hepatic disease	Normal	Increased
Severe renal disease	Normal	Normal
Action duration	12~24 hr	>24 hr
Protein binding	75~90%	Nil
Drug schedule	Twice daily	Once daily
Effect on 5'-deiodinase	Block	No effect
Time to achieve euthyroidism	Months	Weeks
Transplacental passage	Low	High (×4)
Concentration in milk	Low	High (×10)
Side effects		
Agranulocytosis	Idiosyncratic	Dose-dependent
Hepatitis	Rare	extremely rare
Vasculitis	Rare	extremely rare
Resistance to RAI	Common	Rare

PTU와 MMI는 모두 위장관에서 100% 흡수되며, MMI의 반감기는 4~6시간으로 PTU의 1~2시간보다 길기는 하지만 갑상선 안에 농축되어 있기 때문에 PTU도 최소한 다섯 시간 이상 유효하다. 작용지속시간은 PTU 12~24시간, MMI 24시간으로 처음 치료 시에는 하루 2~3회 투여하지만 유지용량을 투여 할 때에는 하루 한 번 투여로도 충분하다. MMI의 반감기가 길고, 갑상선 조직 내에 더 많이 축적되며, 갑상선 과산화효소를 더 강하게 억제하기 때문에 MMI의 강도는 PTU에 비하여 약 10배 또는 그 이상이다. PTU는 type 1-5' deiodinase를 억제하여 T₄에서 T₃로의 전환을 감소시키므로 갑상선기능항진증의 증상을 MMI보다는 빨리 감소시킬 수 있어, 중증의 갑상선기능항진증이나 갑상선중독발증인 경우에 유리하며, MMI는 PTU에 비하여 T₄와 T₃ 농도를 더 빨리 감소시키기는 하지만 궁극적인 관해율에는 차이가 없다. 또한 PTU는 단백질과의 결합이 많고 생리적인 pH에서는 이온화 되어 있기 때문에 MMI에 비하여 유즙으로는 1/10 정도, 태반통과는 1/4 정도로 낮아 산모나 수유부에게 사용이 선호된다. 이에 비해서 MMI는 반감기가 더 길어서 하루 한번 투여가 가능하고 T₃과 T₄의 농도감소가 PTU보다 더 빠르며 중간 정도의 양을 투여할 때에는 agranulocytosis의 빈도가 PTU에 비하여 적다. MMI는 단백질과 결합하지 않고 지용성이기 때문에 태반이나 유방상피세포를 자유롭게 통과한다

(표 2).

항갑상선제의 선택은 치료자의 선호도에 의지한다. 현재 북미에서는 PTU를 더 많이 사용하고 있지만, 임신이나 수유 중인 경우를 제외하고는 MMI가 더 좋다. MMI는 PTU에 비해서 같은 용량으로 더 유효하고, 갑상선기능을 정상으로 더 빨리 유도하며, 작용시간이 길기 때문에 하루투여 횟수가 적어서 환자의 약물복용이 잘 되고, 치명적인 부작용에 더 안전하다. 즉, agranulocytosis는 PTU는 개인적인 특이성이 있어 용량과 관계없이 생기지만 MMI는 30 mg 이하에서는 거의 생기지 않고, 간염이나 혈관염의 발생도 PTU에서 더 많이 생긴다²⁾. 2009년 FDA에서는 PTU 사용 후 간손상으로 인해 사망 또는 간이식을 시행했던 예가 있음을 들어, 갑상선 기능항진증의 약물치료로 MMI를 우선적으로 사용하고, PTU는 MMI에 과민반응이 있는 환자에 한해서 2차적으로 사용하며, 만일 간손상이 의심되면 즉시 중단하도록 하고, 다만 PTU는 태아에 영향을 고려해서 MMI 대신 임신 1기에만 사용하도록 권고하였다.

2) 항갑상선제의 부작용(표 3)

부작용은 대개 경하므로 큰 문제가 되지 않는다. 흔한 것은 3~5% 정도에서 나타나는 과민반응으로 두드러기, 소양증, 관절통, 발열 등이 생기며 경미한 백혈구 감소도 흔하게 생긴다. 이러한 부작용은 적절한 증상치료로 호전되며 기타 MMI의 경우 탈모증, 미각이나 후각장애가 생기기도 한다. 황달, 간염, 혈관염, 루푸스양 증후군 등도 드물게 발생하고 일단 발생하면 투약을 중지해야 한다. PTU는 많게는 30%까지도 경한 간효소의 증가가 생긴다는 보고도 있지만 대부분은 일시적이어서 증상이 있고, 고빌리루빈혈증이 없으면 약을 끊을 필요는 없다. MMI와 PTU의 부작용은 서로 50%에서 cross sensitivity가 있기는 하지만 어느 하나에 부작용이 생기면 조심스럽게 다른 하나를 사용해 볼 수도 있다.

경미한 백혈구 감소증도 많게는 10%까지 생기며 대부분에서는 문제가 되지 않고 약을 중단할 필요는 없지만 치료 시작 전에 CBC는 미리 검사해 두는 것이 좋다. 만일 추적 검사에서 중성구가 $1,500/\text{mm}^3$ 이하로 감소하면 약을 중단하거나 CBC를 1주일 간격으로 반복검사하여 백혈구수의 감소가 일시적인 것인지 더 감소하는지 확인해 볼 필요가 있다.

가장 심각한 부작용의 하나가 무과립증(agranulocytosis)이다. 무과립증은 중성구가 $500/\text{mm}^3$ 개 이하가 되는 경우로 0.2~0.5% 정도에서 생긴다. 40세 이상에서 더 흔하고 MMI의 경우에는 적은 양보다는 많은 양을 투여 시 빈도가 증가하

Table 3. Side effects of antithyroid drugs

Major	
Rare (0.2~0.5%)	Agranulocytosis
Very rare	Toxic hepatitis (PTU), Cholestatic hepatitis (MMI), Vasculitis, systemic lupus-like syndrome Thrombocytopenia, Aplastic anemia (PTU) Hypoprothrombinemia (PTU) Hypoglycemia (due to anti-insulin antibody)(MMI)
Minor	
Common (1~5%)	Transient granulocytopenia Urticaria, Fever, Arthralgia, Itching
Uncommon	GI trouble, Arthritis (PTU), alopecia (MMI) Abnormalities of taste and smell (MMI)

지만 약의 독성 때문이라기보다는 idiosyncratic 반응으로 생각하고 있다. 항갑상선제의 투여기간, 환자 나이, 재치료 등과는 무관하게 발생하며 대체적으로 투약 2개월 이내에 생기는데 예측이 불가능하게 급격히 생기므로 정기적인 CBC 검사가 큰 도움을 주지는 못한다³⁾. 따라서 만일 열이 나거나 목이 아픈 증상 등 인후염의 증상이나 심한 독감 등의 증세가 나타나면 약을 중지하고 즉시 병원을 방문하라는 교육을 충분히 하여 조기에 발견하는 것이 중요하다. 약을 중지하면 2~3주 이내에 회복되지만 드물게는 적절한 항생제의 투여에도 불구하고 사망하기도 한다.

3) 항갑상선제의 치료 경과

항갑상선제는 약 1년 내지 2년 정도 용량을 적절히 조절하면서 투약한다. 항갑상선제의 사용기간이 길면 관해율이 높은 경향은 있지만, 대체적으로 사용기간이 12개월 이상인 경우에는 더 이상 사용해도 관해율에는 별다른 차이가 없다.

초기용량은 대략 임상적 증상, 호르몬 검사 수치, TSH 수용체 항체의 역가 등을 기준으로 정하기도 하지만 일반적으로 하루에 PTU 200~400 mg, MMI 20~40 mg 정도로 시작한다. 일부에서는 초기에 MMI를 하루에 10 mg 투여한 경우와 40 mg을 투여한 경우에 6주 후에 정상 갑상선기능으로 오는 환자가 각각 85%, 92%로 큰 차이가 없어 저용량으로 치료를 시작해도 된다는 보고도 있다. 항갑상선제 투여 초기에는 4~6주 간격으로 체중, 맥박수, 혈압, 갑상선 크기, 눈 등을 관

잘하고 갑상선 호르몬 검사를 추적하면서 용량을 조절한다. 이미 갑상선 내에 만들어진 호르몬이 있고, T₄의 반감기도 5 일 정도 되기 때문에 항갑상선제를 대량으로 투여한다고 해도 정상기능이 빨리 돌아오지는 못한다. 임상증상은 2~3주 후부터 좋아지고, 호르몬 수치는 대략 4~8주 정도(MMI는 6 주, PTU는 12주까지)를 투약하면 TSH를 제외하고는 정상으로 돌아온다. TSH 수치는 다른 호르몬 검사가 정상인 수 주내지 수개월 후까지도 억제되어 있고, 갑상선기능항진증의 이환기간이 길수록 억제된 TSH가 정상으로 오는 시간이 더 걸린다. 호르몬 검사수치나 임상증상이 좋아지면 용량을 25~50%씩 점차로 용량을 줄이고, 일단 정상기능으로 돌아오면 유지용량으로 MMI 2.5~5 mg, PTU 50~100 mg 정도를 하루에 한 번씩 약을 중단할 때까지 투여하며 2~3개월 간격으로 갑상선 호르몬검사를 추적관찰한다. 개인적으로는 MMI 10~15 mg bid로 시작하여 2~3개월 투여하고 이후 용량을 줄여가며, 정상 갑상선기능으로 도달되면 하루 MMI 5 mg를 6개월 투여하면서 정상갑상선기능을 유지하는 경우에 약을 중단한다.

과거에는 치료 중 갑상선기능저하증을 막고, 추적검사를 자주 할 필요가 없으며, 항갑상선제의 관해율을 높인다는 이유로 항갑상선제를 초기용량을 계속 투여하면서 L-T₄투여를 병용하기도 하였으나, 관해율에는 아무런 영향을 주지 않는다는 것이 정설이고 특히 임신부에서는 태아의 선천성 갑상선기능저하증을 유발시킬 수 있으므로 이런 방법은 좋지 않을 것으로 생각한다. 갑상선종의 크기는 치료함에 따라 약 1/3~1/2의 환자에서 감소하며 안구병증의 정도는 항갑상선제의 치료와 무관하다³⁾.

항갑상선제를 중단한 후에 첫 3~4개월 동안은 4~6주 간격으로 갑상선기능 검사를 검사하면서 이후로는 추적검사 간격을 점차로 늘리고, 2~3년 동안은 1년마다, 이후에는 간격을 더 늘려서 추적관찰 한다. 치료종결 후의 재발은 거의 대부분이 6개월 이내에 발생하고, TSH 감소, T₃ 증가, T₄ 증가의 순으로 일어난다. 그러나 TSH가 감소되어 있더라도 반드시 재발을 의미하는 것은 아니므로, 몇 개월간은 기다려 볼 수도 있다. 재발은 항갑상선제 치료를 종결한지 5년 후에 50% 정도이고, 이후에는 큰 변화가 없는 것으로 보고되어 있다. 재발의 중요한 원인 중의 하나가 출산으로, 관해를 유지하고 있던 산모의 약 50%가 출산 후에 재발한다.

2. 무기요오드

다량의 요오드를 투여하면 요오드의 유기화와 coupling과

정이 억제되어 갑상선 호르몬의 생성이 억제되는데 이를 Wolff-Chaikoff 현상이라고 하며 이는 1~2주 정도 지속되다가 효과가 자연히 소실된다(escape phenomenon). 또한 과량의 요오드는 갑상선호르몬의 방출도 억제한다. Graves병에 의한 갑상선기능항진증 환자는 요오드의 이러한 효과에 더욱 예민하여 이들에게 무기요오드를 투여하면 증상이 신속하게 좋아진다. 그러나 약 1~2주 후부터는 도피현상이 없어지면서 갑상선기능항진증이 더욱 심해질 수 있고, 실제로 무기요오드를 사용하면서 도피현상이 일어나기 전에 갑상선기능이 정상으로 되기는 어렵기 때문에 갑상선기능항진증의 단독치료로 사용하면 안되며, 갑상선중독증이 심하거나 갑상선중독발증, 방사성 요오드치료 후의 보조치료, 수술을 위한 전처치로 수술 전 7~10일 동안 사용한다.

무기요오드제로 현재 Lugol 용액과 SSKI이 사용되고 있다. Lugol 용액은 100 mL 용액에 iodide 5 g과 KI 10 g이 함유되어 있고(요오드 농도 6 mg/drop), SSKI는 100 mL 용액에 KI 100 g (요오드농도 50 mg/drop)이 함유되어 있으며, Lugol 용액은 3~5방울씩 하루 3회, SSKI는 1방울씩 하루 3회 투여한다. NaI 0.5~1 g/day를 생리식염수에 섞어 정맥으로 투여할 수도 있다. 자극적이므로 물에 충분히 희석해서 사용하며, 부작용으로 피부발진, 타액선염, 혈관염, 요오드유발성 갑상선 기능저하증 등이 있다.

3. 베타차단제

베타차단제는 갑상선 호르몬의 합성에는 영향을 주지 않지만, 베타아드레날린 수용체를 통하여 생기는 갑상선기능항진증의 증상(빈맥, 떨림, 불안, 더위를 못 참음)을 개선시키는 효과가 있고, 말초에서 T₄의 T₃ 전환을 억제하는 효과도 있기 때문에 갑상선기능항진증의 보조적인 약으로 널리 쓰이고 있다. 그러나 호르몬의 합성이나 분비에 아무런 영향을 주지 않고 T₄의 T₃ 전환을 억제하는 효과도 미약하기 때문에 단독 치료제로는 사용하지 않고, 증상이 경하거나 갑상선기능이 정상으로 된 후에는 사용할 필요가 없다. 수술이나 방사성요오드 치료를 위한 전처치, 갑상선염에 의한 일과성 기능항진증, 갑상선기능항진증을 진단하기 위한 검사 후 기다리는 동안에는 일시적으로 단독투약 할 수는 있다.

흔하게 사용하는 약은 propranolol로 하루 80~160 mg을 3~4회 분할투여 또는 서방형을 하루 한번 투여하며, 기타 심근에 더 선택적이고 작용시간이 긴 metoprolol 100~200 mg, atenolol 50~100 mg, nadolol 80~160 mg을 하루 한 번 투여한다. 현재 임상에서 atenolol이 많이 사용되고 있으며, 하루

25~50 mg으로 시작하여 100 mg까지 증량하여 투여한다.

부작용은 적고 경미하지만, 흔한 부작용으로 오심, 두통, 피곤감, 불면, 우울증 등이 있다.

기관지천식 환자에서는 가급적이면 사용을 하지 않는 것이 좋겠고, 사용하더라도 심근에 보다 선택적인 베타차단제를 조심스럽게 사용하고, 심부전 환자도 심부전의 원인이 심방세동에 의한 심박수에 관련된 경우 외에는 사용하지 말고 digoxin을 사용하는 것이 더 안전하겠다. Raynaud's 현상, 말초혈관 질환, 인슐린 치료 중인 당뇨병 환자, bradyarrhythmia 환자 등에서도 가능하면 사용하지 않는 것이 좋겠고 꼭 필요하다면 조심스럽게 투약한다.

4. Lithium carbonate

Lithium carbonate의 작용기전은 명확하지는 않지만 무기요오드와 비슷하여, 갑상선호르몬의 합성 및 분비를 억제하며 T₄의 T₃으로의 전환을 억제한다고 알려져 있다. 일반적인 용량은 하루에 600~900 mg 정도이며 투여 10일 뒤에 T₄가 30~50% 정도 감소한다. Lithium 역시 무기요오드와 비슷한 도피현상이 있기 때문에 장기적으로는 사용하기 어렵고, 항갑상선제나 무기요오드에 부작용이 있을 때 갑상선기능항진증 치료의 2차약으로 사용한다. lithium carbonate을 사용할 때에는 lithium의 혈청농도가 치료범위(0.5~1.2 mEq/L)를 유지하도록 감시한다. 부작용으로는 손의 떨림, 다뇨, 의식변화, 시력약화 등이 있으며, lithium이 갑상선 내의 요오드 함량을 증가시켜 갑상선기능항진증을 악화시킬 수 있지만 한 달 이상 사용하지 않으면 이러한 위험성은 적다.

5. 임신부에서의 갑상선기능항진증의 치료

임신 중 갑상선기능항진증의 이환율은 0.05~0.2% (일본은 0.4%) 정도로 많지는 않지만 갑상선기능항진증은 임신의 결과에 많은 영향을 준다. 임신 당시 치료받지 않은 Graves병 산모는 사산율과 조산아의 빈도는 각각 정상 갑상선 산모에 비하여 약 두 배 정도 높으며, 저체중아도 잘생기고, MMI나 PTU로 정상을 유지했던 산모에서는 발생하지 않았던 무뇌증, imperforated anus, harelip 등의 선천성기형이 치료하지 않았던 경우에는 6% 정도에서 나타났다는 보고도 있다. 따라서 임신 전이나 임신 중에 적극적으로 갑상선기능 항진증을 치료할 필요가 있다. 임신오조가 있는 경우에는 증가한 hCG에 의하여 T₃, T₄와 fT₄가 증가하고 TSH는 억제되어 있어 TSH 수용체항체의 여부로 Graves병에 의한 갑상선기능항진증과 감별을 한다. 갑상선 기능 검사와 증상이 정상보다 많

이 높고 Graves 병과 감별이 어려울 때에는 약간의 항갑상선제를 단기간 사용해 볼 수도 있다.

임신 중 갑상선기능항진증의 치료는 약물치료가 필수적이다. 임신 중에는 estrogen의 증가로 간에서 TBG (thyroxine binding globulin)의 생성이 증가하여 T₄와 T₃가 증가하지만 fT₄와 fT₃는 정상범위를 유지하는 것이 보통이다. 그러나 임신 초반 5주까지는 갑상선자극 효과가 있는 hCG에 의하여 fT₄와 fT₃는 증가하고 TSH는 감소한다. 이후부터 fT₄와 fT₃는 다시 정상으로 환원되었다가, 임신 3기에는 오히려 감소하고 TSH는 증가한다. 산모의 갑상선기능 상태는 fT₄ 또는 fT₃ 그리고 TSH 등으로 판단하며 특히 유리 호르몬이 정상 또는 정상의 상한에 있도록 항갑상선제를 투여하면 된다. 임신 중 무기요오드나 방사성 요오드치료를 금기이며, 항갑상선제로 정상 갑상선기능을 유지하기가 어려운 경우에는 임신 2기에 갑상선아전절제술을 시행한다.

항갑상선제의 투여 원칙은 기능항진증을 조절하기 위한 가능한 적은 용량을 신속히 투여한다. 대체적으로 PTU는 하루 200~300 mg로 시작하며 6~8주 후에 혈청 유리 호르몬 수치가 정상으로 돌아온다. TSH는 치료 초기에는 억제되어 있을 뿐 아니라 정상으로 돌아오는 데는 다른 호르몬보다 8주 정도 더 지나야 하기 때문에 단독으로는 유용한 검사는 못되며, fT₃ 혹은 fT₄를 4주마다 검사한다. TSH가 낮다고 해서 용량을 늘리면 태아는 갑상선기능저하증이 생길 수 있다. 일단 투약을 시작하면 2~3주 후에 갑상선 기능 검사(T₃, T₄ 혹은 fT₄, TSH)를 시행하며 이후 출산 때까지 매달 기능 검사(TSH, fT₄)를 시행한다. 태아 내에서의 PTU 대사는 산모보다 늦기 때문에 모체의 갑상선기능이 정상일 경우 태아의 갑상선기능저하증이 될 수 있으므로 fT₄나 T₄를 정상의 상한에서 유지될 수 있도록 한다. 하루 150 mg 이하의 PTU는 태아에 거의 영향이 없으며 만일 태아에 약간의 기능저하를 유발했더라도 출산 후에는 빠르게 회복된다.

PTU와 MMI 모두 태아의 선천성 기형의 위험도를 증가시키지 않고, 태아의 지적 또는 육체적 성장에도 아무런 영향을 주지 않는다. Aplasia cutis는 과거 MMI에 의하여 발생한다고 알려졌으나 그 후의 문헌조사에서는 MMI와 무관한 것으로 밝혀졌다. 갑상선호르몬은 PTU나 MMI보다 태반통과가 느리기 때문에 항갑상선제와 병행 투여 시에는 항갑상선제에 의한 태아의 갑상선기능저하증을 유발시킬 수 있으므로 L-T₄와 병용치료는 하지 않는다.

과거에 그레이브스병으로 방사성요오드치료나 수술적 치료를 하여 현재는 정상기능을 유지하고 있다 하더라도 태아

의 신생아 갑상선기능항진증의 예견을 위해 항TSH 수용체 항체를 측정한다. TSH 수용체 항체는 태반을 통과하며 임신 36주 때의 양성여부는 태아의 선천성 기능항진증의 지표가 되며, 임신 말에 TSH 수용체항체가 정상보다 5배 이상 높을 때에는 태아의 선천성 갑상선기능항진증을 예견할 수 있다는 보고가 있다. 어머니의 TSH 수용체 항체에 의한 신생아의 갑상선기능항진증은 대부분 일시적이어서 생후 4-6개월 정도 후에는 좋아진다.

요오드는 태반을 자유롭게 통과하므로 약리적인 농도의 요오드에도 태아의 갑상선비대나 기능저하증을 유발시킬 수 있기 때문에 임신 중에는 요오드는 투여하지 말아야 하고, 베타차단제는 태아의 성장지연, 서맥, 저혈당 등을 유발하므로 꼭 필요할 때에는 할 수 없지만 장기적인 사용은 피해야 한다. 기전은 분명하지 않으나 임신 중에 TSH 수용체 자극 항체가 감소하거나, 차단형 항체가 나타나기도 하여, 임신 3기에는 Graves병이 자연관해가 생기는 경우도 있다. 이때는 약을 중단할 수 있다⁴⁾. 임신 중 계속 사용한 환자는 출산 후에도 항갑상선제는 계속 투여하여야 한다. PTU는 산모의 혈청단백질과 MMI보다 더 잘 결합하기 때문에 MMI보다 모유로 분비되는 정도가 적다. MMI의 모유와 혈청 농도의 비율이 1인 것에 비해서 PTU는 0.67이며, 모유로 배설되는 양은 PTU는 0.025%, MMI는 0.14%로 PTU가 적기 때문에 출산 후 모유를 먹이는 경우에는 PTU가 선호된다. 56예의 수유 중인 산모에게 PTU 50-300 mg, MMI 5-20 mg, carbimazole 5-15 mg을 3주에서 8개월 동안 투여한 결과 신생아의 갑상선기능에 이상이 없었다는 전향적인 연구보고 등 thionamide계 약물 복용은 수유 중에 비교적 안전하다. PTU나 MMI 모두 많은 용량을 사용하는 산모가 아니라면 수유를 꺼릴 이유는 없겠고, 특히 150 mg의 PTU나 10 mg의 MMI는 안심하고 쓸 수 있겠다. 임신 중 PTU를 사용하던 중에 산모가 기능저하증이 생긴 상태에서 출산을 하고 수유를 하면서 이후에도 계속 PTU를 복용하였으나 태아에는 아무런 갑상선기능에 변화가 없었다는 보고도 있다. 그러나 장기적으로 복용할 때에는 정기적으로 신생아의 갑상선기능 검사를 하는 것은 필요하다. 수유 중 만일 방사성 동위원소에 노출된 경우 7~10 μCi 정도의 ^{131}I 는 3-4주 정도 수유를 중지해야 한다. ^{99m}Tc 을 투여한 후 30분과 4시간 후에 수유를 한 경우에 태아의 피폭량은 각각 728 μCi 와 82.5 μCi 로 최소 48시간 이전에는 수유를 하지 않도록 권하고 있다.

출산 후에 항TSH 수용체 항체의 활성이 다시 증가하면서 출산 후 3-4개월 후에 산후그레이브스병이 발생할 수 있다.

발생빈도는 모든 산모의 약 0.5% 정도로 보고되어 있고, 갑상선기능항진증은 지속적 또는 일시적으로 나타난다. 지역마다 차이는 있지만 일본에서는 가임여성에서 새로 진단되는 환자의 40%가 산욕기에 발견되며, 벨기에에서는 20~55세 여성에서 새로 진단되는 환자의 12%가 마지막 출산 2년 내에 발생되었다는 보고가 있다. 따라서 출산 후에는 또 다시 악화될 수 있음을 환자에게 주지시키는 것도 중요하며 출산 6주 후에 갑상선기능 검사를 실시하도록 교육해주는 것도 필요하겠다.

갑상선기능저하증의 치료

갑상선기능저하증의 치료에 이용되는 갑상선호르몬제는 Levothyroxine (L-T₄, 레보신, 썬지로이드)와 Liothyronine (L-T₃, 싸이로닌, 테트록신) 그리고 L-T₄와 L-T₃의 혼합제(콤피로이드, L-T₄ 50 μg , L-T₃ 12.5 μg)가 있다. L-T₄는 섭취량의 70~80% 정도가 소장 전체에서 흡수되며 반감기가 7일이고, 체내에서 생리적 변화에 맞추어서 T₃로 전환되며, L-T₄ 100 μg 는 L-T₃ 25 μg 에 해당한다. L-T₃는 거의 100% 흡수되며, 섭취 후 2~4시간에 혈중 최고 농도에 도달하고, 6~8시간 혈중 농도 지속되고, 반감기는 1일로 T₄에 비해서 짧고, 복용 시간에 따라 혈중 농도의 폭이 크다⁵⁾. Nuclear thyroid hormone receptor 결합력이 T₄의 10배 정도이다. 약의 효과가 빨리 나타나기 때문에 약을 복용한 후에 잠시 기능항진 범위에 들어갈 수도 있다. 또한 잉여의 T₃는 T₄로의 전환이 되지 않고, 혈청 T₄ 농도가 낮아지기 때문에 약을 필요이상으로 투여하게 되어 인위적인 T₃ toxicosis를 유발할 수도 있다. 따라서 장기적으로 갑상선호르몬제를 투여하는 경우에는 L-T₄가 더 많이 사용된다. L-T₄ 단독으로 사용할 때 TSH는 정상 이 되어도 조직에서 T₃가 부족할 수 있고, 이 때문에 L-T₄를 생리적으로 요구량 이상으로 투여하는 것을 막기 위하여 L-T₄와 L-T₃가 혼합된 약을 사용하기도 한다. 과거에는 T₃와 T₄를 모두 공급하기 위해서 건조갑상선(dessicated thyroid)을 사용하기도 하였지만 함량이나 강도가 다양하기 때문에 요즘은 거의 사용을 하지 않는다. T₄와 T₃ 복합제는 국내에서는 콤피로이드가 시판되고 있으며, liotix (T₄ 60 μg +T₃ 15 μg)가 미국에서는 시판되고 있으나 국내에는 없다.

일차성 갑상선기능저하증에서의 L-T₄의 투여 시 초기 용량은 나이, 심한 정도, 이환 기간, 동반된 질환유무(ischemic heart disease, COPD)에 따라 결정하며, 60세 이하, 심혈관 및 호흡기 질환 없는 비교적 건강한 환자는 처음부터 전량(1.5~

2.2 µg/kg (IBW), 남자 100~150 µg, 여자 75~125 µg)을 투여할 수 있다. 노인에서는 20~30% 감량 투여하며, T₄가 심장의 맥박수와 수축력을 증가시켜서 심장의 산소소비를 증가시키므로 하루 12.5~50 µg으로 시작해서 투여 4~8주 후에 기능검사를 시행하고 25~50 µg씩 증량한다. 급성심근경색증이나 불안정성 협심증이 있는 경우에는 우선 심장질환이 안정기에 접어든 다음에 투여한다.

투약 2~3주 후에 T₄가 정상으로 되며, L-T₄ 투여 후 TSH가 안정된 일정농도가 되기 위해서는 약 2개월 정도가 걸리므로 L-T₄를 처음 투여하는 경우에는 L-T₄ 투여 2개월 후에 TSH 농도를 측정한다. 필요한 경우에 증량하며, 이후 2개월 간격으로 TSH 농도가 정상인 될 때까지 용량을 조절한다(적정유지농도: TSH=0.5~2.0 µU/mL). 2차성 갑상선기능저하증의 경우에는 TSH 분비가 없으므로 fT₄를 기준으로 하여 정상 또는 정상의 상한선을 유지한다.

일반적으로 TSH를 정상으로 유지하기 위해서 L-T₄를 투여하면 T₄는 정상에서 정상의 상한선, T₃는 정상에서 정상의 하한선 사이를 유지하게 된다. L-T₄를 처방한 후에 기능검사를 시행하였을 때, 간혹 T₄와 TSH가 같이 높은 환자가 있는데 이러한 경우에는 L-T₄ 복용에 대한 치료순응도가 좋지 않다가 내원 수일 전부터 L-T₄를 용량보다 많이 복용한 경우이므로 환자들에게 적절한 교육을 해야 할 필요가 있다. L-T₄는 하루에 125 µg을 투여해야 하는 경우에는 하루는 100 µg 1 T를 투여하고 다음날에는 1.5 T를 교대로 투여하기도 한다.

고령(65세 이상)이나 TBG를 감소시키는 약제(androgen, anabolic steroid, glucocorticoid)를 사용하는 경우에는 L-T₄의 용량을 줄여야 하고, 임신, mucosal disease나 short bowel 등의 흡수장애, L-T₄의 흡수를 감소시키는 sucralfate, aluminum hydroxide, ferrous sulfate, cholestyramine, 대사율을 증가시키는 phenobarbital, rifampin, carbamazepine, phenytoin, T₄로부터 T₃ 전환을 억제하는 amiodarone, selenium 결핍 등에서는 L-T₄의 투여용량을 늘려야 한다. 특별히 여성호르몬을 복용하는 갑상선기능저하증인 여성은 estrogen에 의한 TBG 증가와 더불어 fT₄가 감소하고 TSH가 증가하므로 L-T₄의 투여용량을 증가시켜야 한다⁶⁾.

치료 후 6~12개월이 지나면서 뇌하수체-갑상선과 모든 대사가 정상화되면 L-T₄의 용량을 재평가 할 필요가 있다. 일부의 환자에서는 과량의 요오드섭취로 인해서 일시적인 기능저하증이 생겼던 경우도 있기 때문에 이런 경우에는 정상기능으로 회복한 후에 L-T₄를 줄여가면서 중단하고 6개월

내지 12개월마다 추적관찰을 한다. L-T₄는 평생 투여해야 하는 것이 원칙이나 일부의 환자에서는 약물을 끊어도 정상기능을 유지하는 경우도 있다. 나이가 들면서 갑상선호르몬의 제거율이 감소하기 때문에 용량을 20% 정도 줄인다.

임신 중에 산모의 T₄가 태반을 통하여 태아에게 전달되며, TBG의 증가로 인한 fT₄의 감소, 5-deiodinase가 풍부한 태반에서 T₄의 deiodination 증가 그리고 산모 스스로의 T₄ 제거율 증가, 임신 시 T₄ 흡수감소 등의 요인으로, 임신 중에는 갑상선 기능을 정상으로 유지하기 위한 L-T₄의 요구량이 증가하는 것이 보통이다. 약 75%의 환자에서 평소 L-T₄ 투여량보다 약 30~50% 정도 증량시키게 된다. L-T₄의 투여량은 방사선 동위원소 치료나 수술 등으로 갑상선이 완전히 제거된 경우에는 약 50% 정도, Hashimoto's thyroiditis 같이 약간의 갑상선조직이 남아 있는 경우에는 약 25% 정도 증가된다⁷⁾. 임신 중에 갑상선기능저하증으로 처음 진단받은 환자는 하루 100~150 µg (2 µg/kg)의 갑상선호르몬으로 시작하고 2주간격으로 25~50 µg씩 증량한다. 투여 2~4주 후에 혈중 TSH를 측정하여 정상 또는 정상의 하한선 정도를 유지하도록 용량을 조절한다. 갑상선호르몬을 투여한 지 약 3~6주 후에 TSH가 정상으로 환원되며, fT₄는 투여 수일 후에도 정상으로 돌아온다. 이미 L-T₄를 복용 중인 환자는 임신 1기에 TSH를 측정하여 용량을 조절하고 4~6주 뒤에 TSH를 재측정하여 L-T₄의 양을 재조정 한다. 처음에 TSH가 정상이었던 환자는 8~10주 뒤에 다시 TSH를 측정해보고 필요하면 용량을 조절한다. 갑상선기능 검사 특히 TSH의 추적검사는 2~3개월마다 시행하고, 출산 후에는 임신 전의 투여량으로 환원시키고 출산 2개월 후에 갑상선기능 검사를 측정한다. 출산 후에는 임신 전의 용량으로 환원하고, 수유 시 모유를 통하여 오직 미량이 나오기 때문에 수유 중이라고 해서 복용을 중단하거나, 약을 복용하기 위해서 수유를 중단할 필요는 없다.

중심 단어: 여성; 갑상선기능항진증; 갑상선기능저하증

REFERENCES

- 1) 조용욱. Graves' 병의 진단과 치료. 대한내분비학회지 1-19, 1998
- 2) Ginsberg J. *Diagnosis and management of Graves' disease.* CMAJ 168:575-585, 2003
- 3) Cooper DS. *Treatment of thyrotoxicosis.* In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The thyroid.* 9th ed. p. 665-694, Philadelphia, JB Lippincott, 2005

- 4) Weetman AP. *Graves' disease. N Engl J Med* 343:1236-1248, 2000
- 5) Milner M. *Hypothyroidism. International journal of Pharmaceutical Compounding* 9:268-273, 2005
- 6) Arafa BM. *Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med* 344:1743-1749, 2001
- 7) Woebber KA. *Treatment of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. The thyroid. 9th ed. p. 864-869, Philadelphia, JB Lippincott, 2005*

게재목록

- 2009년 8월: 위식도역류 질환의 진단과 치료
2009년 9월: 스테로이드 처방의 허(虛)와 실(實)
2009년 10월: 나트륨대사이상의 진단과 치료

게재예정목록

- 2010년 1월: 설사
2010년 2월: 노인에서의 혈구감소증